

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. H. J. Dengler, Prof. Dr. H. A. Kühn,
Prof. Dr. H. G. Lasch

Die experimentelle granulomatöse Hepatitis der Ratte durch Siliciumdioxid

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
an der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Horst Hohl
aus Nieder-Ofleiden

Gießen 1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545932_0022

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. H. J. Dengler, Prof. Dr. H. A. Kühn,
Prof. Dr. H. G. Lasch

**Die experimentelle granulomatöse Hepatitis
der Ratte durch Siliciumdioxid**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
an der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Horst Hohl
aus Nieder-Ofleiden

Gießen 1971



Dekan: Prof. Dr. Hj. Staudinger

Referent: Priv. Doz. Dr. Liehr

Correferent: Prof. Dr. Noeske

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung

II. Hauptteil

1. Methodik

- a) Versuchstiere
- b) Substrat: Silicium
- c) Dosierung
- d) Operations-, Injektions- und Blutentnahme-
technik

2. Klinik der behandelten Tiere

3. Gewichtsverhalten der Versuchs- und Kontroll- tiere über die Zeit der Versuchsdauer

4. Blutchemische Parameter

5. Portale Drücke

- a) Messung des Milzinnendruckes und des Portal-
venendruckes bei gesunden Tieren vor und
nach der Injektion von SiO_2 -Suspension.
- b) Messung des Milzinnendruckes und des Portal-
venendruckes bei den Versuchstieren.

6. Pathologische Anatomie

- a) Die Granulomzahl in Abhängigkeit der Versuchs-
dauer
- b) Sitz des Granuloms in Abhängigkeit von der
Versuchsdauer

7. Makroskopische Veränderungen

8. Mikroskopische Untersuchungen

III. Diskussion

IV. Zusammenfassung

Literatur

I. Einleitung

Die granulomatöse Hepatitis ist in der Regel nur die Teilerscheinung einer Allgemeinerkrankung. Gelegentlich kann jedoch die Leberveränderung im Vordergrund der Erkrankung stehen. In rund 50 % ist ihre Ätiologie unklar (30).

Bei den bekannten Grundkrankheiten (Tbc, Sarkoidose, etc.) finden sich histologisch beträchtliche Unterschiede in Art und Ausbildung der Granulome. Die Verschiedenartigkeit der histologischen Bilder reicht von granulomähnlichen Wucherungen der Sternzellen ohne relevante Parenchymreaktion über deutliche mesenchymale Reaktionen mit ausgeprägter Parenchymschädigung beim Morbus Hodgkin und Morbus Bang bis hin zu den tuberkuloiden Granulomen bei Tbc, Lepra und Morbus Boeck ohne wesentliche Parenchymalteration.

Ein gelegentlich zu beobachtender Ikterus und schwere klinische Lebererscheinungen beim Morbus Bang werden durch die Parenchymschädigung erklärt. Gleiches mag auch für schwere Formen der tuberkuloiden Granulomatose gelten, indes sind solche Beobachtungen Ausnahmen. Problematischer stellt sich die Deutung des Ikterus beim Morbus Hodgkin dar, da einerseits Verläufe mit nachweisbaren Parenchymschädigungen, andererseits aber auch Krankheitsbilder mit Ikterus vom Typ der intrahepatischen Cholestase gesehen wurden. Histologisch finden sich bei der Sarkoidose meist im Leberparenchym spezifisch gestaltete Granulome, daneben sieht man aber auch ganz uncharakteristische Veränderungen. Periportale Infiltrate fehlen fast vollständig, relevante Parenchymalterationen finden

sich kaum, eine diffus ausgeprägte Mesenchymaktivierung wie bei der Virushepatitis wird nie beobachtet. In Einzelfällen sind cholestatische Verlaufsformen beschrieben worden (10, 26, 32). Ein Parenchymikterus ist jedoch schlecht denkbar, da eine direkte Parenchymschädigung allenfalls sekundär zustande kommt, sind doch die Granulome zumeist nur diskret ausgebildet. In Einzelfällen finden sich größere Granulome. Bei ihnen sind Drucknekrosen der Leberepithelien in der Nachbarschaft denkbar, auch muß man in Erwägung ziehen, daß größere Granulome Gallengänge von außen einengen können. Zum weiteren muß diskutiert werden, ob durch in der Nähe der Periportalfelder gelegene Granulome nicht eine Abkoppelung der Gallenkapillaren von den Cholangiolen bewirkt werden kann. Dies beträfe dann jedoch immer nur partielle Abschnitte des Leberläppchens.

Wegen der gewöhnlich geringen Größe der Sarkoidgranulome in der Leber stellt sich weiterhin die Frage, ob sie regelmäßig zu einer wesentlichen Erhöhung des portalen Druckes führen können, wie dies in einigen Krankheitsverläufen beschrieben worden ist (9, 11, 20, 21). Nach diesen Erörterungen scheinen also im wesentlichen mechanische Faktoren für die klinische Relevanz verantwortlich zu sein.

Das klinische Bild der Leberbeteiligung bei Sarkoidose ist uneinheitlich, über Verlauf und Prognose der Leberveränderungen bestehen Unklarheiten. Eine gesteigerte Aktivität der Transaminasen,

pathologischer Bromthaleintest, erhöhte alkalische Phosphatase und Gammaglobulinvermehrungen werden oft als blutchemische Parameter hervorgehoben, die auf eine Leberbeteiligung hinweisen sollen (14). Wegen des diskreten Befalls der Leber entgeht diese Komponente der Erkrankung jedoch häufig der Diagnostik. Laparoskopisch erhobene Befunde haben gezeigt, daß zwei Formen mit unterschiedlicher Ausdehnung und Ausprägung des klinischen Bildes zu unterscheiden sind (15). Eine dieser Formen ist nur differentialdiagnostisch interessant, da die Mitreaktion der Leber als eine weitere, untergeordnete Manifestation der Grundkrankheit zu betrachten ist, wenn die klinisch im Vordergrund stehenden Veränderungen anderer Organe betreffen, z. B. die Lunge.

Der zweiten Form ist dagegen ein eigenständiger Krankheitswert zuzumessen, ihr werden bestimmte Folgeerkrankungen, z. B. eine Zirrhose (22) oder eine portale Hypertension (4, 8, 9) zugeschrieben.

Kasuistiken über Parenchymikterus, portale Hypertension und Zirrhosen sollten aber unter den geschilderten Gesichtspunkten kritisch gewertet werden, solange nicht gesichert ist, daß solche Abläufe Ausdruck einer pathogenetischen Entwicklung sind. Bisher liegen noch keine experimentellen Untersuchungen vor, ein Tiermodell, das erlaubt, den aufgeworfenen Fragen nachzugehen, fehlt. Es galt daher, ein solches Modell zu finden, das einerseits histologisch den Sarkoidgranulomen in der Leber beim Menschen nahekommt und andererseits

eine Dynamik der Granulombildung bis zu großen Granulomen entsprechend der klinischen Entwicklung bewirkt. Mykolsäure und Lipidextrakte aus Pollen der *Pinus silvestris* führen zwar zu einer entsprechenden Granulombildung, erscheinen aber für diese Fragestellung ungeeignet, da sie generalisierte Granulome verursachen. Dabei können die Zweiterscheinungen vonseiten der anderen Organe das Bild verschleiern und die von der Leberveränderung verursachten Folgen überlagern. Dagegen sind unter Siliciumeinwirkung schon aus der Humanpathologie entsprechende Befunde bekannt. Auch tierexperimentelle Arbeiten der unterschiedlichsten Art liegen vor (1, 3, 12, 13, 27, 29). So haben AMMON und Mitarb. (2) bei einer Teilchengröße von kleiner als $1\ \mu$ akute toxische Leberveränderungen beschrieben. SVARDAS sah bei einer Teilchengröße von 30 bis $40\ \mu$ typische Fremdkörpergranulome bei portaler Applikation des Siliciumdioxys in der Leber. GARDNER konnte bei einer Teilchengröße zwischen 3 bis $4\ \mu$ eine extensive Bindegewebsentwicklung beobachten. Für die vorliegende Fragestellung schien daher diese Körnchengröße am geeignetsten.

II. Hauptteil

1. Methodik

a) Versuchstiere:

Männliche Albinoratten vom Stamm Sprague-Dawley mit einem Gewicht zwischen 190 und 360 g von der Süddeutschen Versuchstierfarm Tuttlingen und vom Stamm FW-49 der Firma Dr. Karl Thomae in Biberach an der Riss wurden als Versuchstiere benutzt.

b) Substrat: Silicium

Verwendet wurde Siliciumdioxid in Form des Dörentruper Quarzmehls Nr. 120 (mikrofein). In Prozentzahlen ergab sich nach der Sedimentationsanalyse durch das Silikose-Forschungs-Institut Bochum folgende Teilchengröße:

größer als 20 μ	0,5 %
20 bis 10 μ	11,5 %
10 bis 5 μ	32,0 %
5 bis 2 μ	30,0 %
2 bis 1 μ	17,0 %
unter 1 μ	9,0 %

Als Injektionslösung wurde eine Aufschwemmung mit folgendem Ansatz benutzt: In 100 ml physiologischer NaCl-Lösung wurden 10 g Quarzmehl eingebracht, anschließend geschüttelt, bis eine gleichmäßige milchige Suspension entstand. Nach einer einstündigen Sedimentation wurden 50 ml des Überstandes abpipettiert. Im verbleibenden

Bodensatz fanden sich danach die größeren Quarzteilchen. Der abpipettierte Überstand, in dem 8,5 mg/ml Quarzmehl enthalten waren, wurde als Injektionslösung verwandt, im Vergleich mit in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmten Erythrozyten ergab sich dabei eine Größe der Quarzpartikel von 5 bis 10 μ .

c) Dosierung:

Die Versuchstiere wurden in fünf Gruppen aufgeteilt. Der ersten Gruppe wurden pro Tier 0,5 ml der 8,5 mg/ml Quarzmehl enthaltenden Injektionslösung verabreicht, den anderen Gruppen jeweils 1,0 ml, 1,5 ml und 2,0 ml injiziert. Die Kontrolltiere erhielten 2,0 ml physiologischer Kochsalzlösung.

d) Operations-, Injektions- und Blutentnahmetechnik:

Nach Narkotisieren der Versuchstiere mit Äther wurde das Abdomen durch einen 2 - 3 cm langen Medianschnitt eröffnet. Nach Luxieren einer Dünndarmschlinge wurde je eine Ligatur proximal und distal der voraussichtlichen Injektionsstelle um eine Intestinalvene gelegt. Zur besseren Darstellung der Vene wurde diese distal der Injektionsstelle im Mesenterium durch leichten Fingerdruck gering angestaut. Sodann wurde mit einer Injektionsnadel Stärke Nr. 18 die Silicium-Suspension in wechselnder Dosierung injiziert. Sofort nach Herausnahme der Injektionsnadel wurden die Ligaturen geknüpft. Entsprechend der Gefäßversorgung des Dünndarms der Ratte war mit einer hämorrhagischen

Infarzierung nicht zu rechnen. Eine Punktion des größeren Pfortaderstammes ist nicht ratsam, da es nach Zurückziehen der Injektionsnadel zu einer unstillbaren Blutung aus der Punktionsstelle kommt, die nur zu beherrschen ist, wenn distal und proximal der Injektionsstelle eine Unterbindung des Gefäßes angelegt wird. Dies bedeutet jedoch die Ausschaltung eines größeren Zuflußgebietes der Pfortader, was bei der zur Klärung anstehenden Frage nicht erwünscht war.

Bei dieser Injektionstechnik werden die SiO_2 -Kristalle mit dem Blutstrom sicherer in die Leber eingeschwemmt, als es bei der technisch leichteren Injektion in die Milz zu erwarten wäre. Sie hat zum weiteren den Vorteil, daß der Leber die Kristalle einzeln zugeführt werden und kein längerer Zustrom aus dem Milzdepot vorkommt. Dies hat zur Folge, daß die sich entwickelnden Granulome einer Generation entstammen.

Die Kontrolltiere wurden in gleicher Weise operiert. Als Injektionslösung wurde physiologische Kochsalzlösung benutzt. In Zeitabschnitten zwischen 8 und 14 Tagen - bei dem chronischen Versuch - nach längeren Intervallen, wurde den Tieren durch Herz-

punktion in Äthernarkose 2 ml Blut zur Untersuchung der SGPT, alkalischen Phosphatase und LAP entnommen. Bei Versuchsende wurde den Tieren in Äthernarkose nach Messung des Pfortaderdruckes sowie nach Blutentnahme durch Herzpunktion, die Leber und Milz entnommen, gewogen und zur histologischen und biochemischen Untersuchung aufgearbeitet.

2. Klinik der behandelten Tiere

Postoperative Komplikationen:

Die aus den Tabellen ersichtlichen relativ hohen Absterberaten sind nicht ursächlich der gesetzten Noxe anzulasten. Die Tiere sind im wesentlichen durch postoperative Folgen (Nahtinsuffizienz und anschließender Peritonitiden) und durch die bei der Herzpunktion zu erwartenden Nachblutungen mit Herzbeuteltamponade oder Anstich der Pulmonalarterien mit Blutungen in den Pleuraraum gestorben. An postoperativen Komplikationen sind besonders Peritonitiden zu erwähnen, die speziell bei den steril aufgezogenen Tieren der Firma Dr. Karl Thomae auftraten. Zum weiteren beobachteten wir hämorrhagische Darmwandnekrosen. Diese traten besonders dann auf, wenn makroskopisch nur eine geringe Kollateralisierung zu beobachten war,

oder dann, wenn bei einer Fehlpunktion mit nachfolgender Unterbindung eine nahe gelegene andere Intestinalvene zur Injektion verwendet wurde. Diese Komplikationen sind als Folgen der durch die Unterbindung von Intestinalvenen veränderten Abflußverhältnisse anzusehen und bei sorgsamer Wahl der Injektionsstelle zu vermeiden. Offensichtlich reichen nur kleine Kollateralen nicht wie anfangs angenommen, in jedem Falle aus, das venöse Blut abzuleiten, zumal wie aus später beschriebenen Vorversuchen mit kurz nach der Injektion auftretender portaler Hypertension, auch zirkulatorische Einflüsse hinzukommen.

3. Gewichtsverhalten der Versuchs- und Kontrolltiere über die Zeit der Versuchsdauer

Das Gewichtsverhalten der Ratten nach Injektion von SiO_2 -Suspension zeigen die Tabellen (1, 2, 3, 4). Aus ihnen ist zu entnehmen, daß in jeder Gruppe ein gewichtsmäßig gut verfügbares Tierkollektiv untersucht wurde. Sie zeigen außerdem, daß bei den Tieren in den ersten Tagen entweder keine Gewichtsabnahme zu verzeichnen war oder sogar - dies besonders bei den behandelten Tieren - ein Gewichtsverlust resultierte. Dieser Befund muß mit einem postoperativen Katabolismus in Zusammenhang gebracht werden. Aus dem weiteren Gewichtsverhalten war erkenntlich, daß die Tiere zwar

nach Überwindung der postoperativen Phase wieder an Gewicht zunehmen, dies aber nie das gewohnte Maß von ca. 30 g pro Woche erreichte. Dieser Befund muß wohl als Folge der gesetzten Schädigung angesehen werden und deutet darauf hin, daß die sich anbahnende Granulomentwicklung einer konsumierenden Erkrankung vergleichbar ist. Da sich die Kontrolltiere ebenfalls nur langsam erholten, müssen auch die Operationsfolgen in Rechnung gestellt werden.

4. Blutchemische Parameter

Die erhobenen blutchemischen Befunde während und am Ende des Versuches zeigen die Tabellen 5, 6, 7, 8. Geprüft wurden die Aktivität der alkalischen Phosphatase und der LAP als Parameter einer evtl. auftretenden Cholestase und die Aktivität der SGPT als Ausdruck einer evtl. Parenchymschädigung der Leber. Bei den nach 8 und 14 Tagen untersuchten Tieren ließen sich keine Abweichungen der SGPT, alkalischen Phosphatase und LAP vom Normbereich feststellen; hier fand sich ebenso wie bei den scheinoperierten Tieren kein Anstieg der Fermente. Sie lagen im wesentlichen im für Ratten spezifischen Normbereich (SGPT bis 30 mU/ml, alkalische Phosphatase bis 350 mU/ml, LAP bis 40 mU/ml). Ein Teil der Untersuchungen wurde mit anderen Ver-

suchsreagenzien durchgeführt, dabei ergaben sich andere Leerwerte, insgesamt jedoch war ein gleichsinniges Verhalten erkennbar. In dem Versuch mit einer Laufzeit von 21 und 28 Tagen (Tabellen 5 und 6) wurden allerdings relativ höhere Werte gemessen. Da die Kontrollen ebenfalls höhere Werte zeigten, sind methodische Unterschiede verantwortlich zu machen. In dem Versuch mit 70 Tagen Laufzeit wurde dagegen ein leichter Anstieg der SGPT mit einem Mittelwert von $21,6 \pm 4,9$ mU/ml gemessen, die anderen Enzyme waren nicht erhöht.

5. Portale Drücke

Bei der Laparotomie der Ratten am Versuchsende zeigte sich in allen Versuchsstufen und bei allen behandelten Tieren eine deutlich vergrößerte Milz. Dieser Befund kommt gewichtsmäßig in Tabelle 9 a und 9 b zum Ausdruck. Am Mesenterium waren bereits bei den nach 21 Tagen untersuchten Tieren die Intestinalvenen deutlich gestaut und leicht geschlängelt. Nach der 4. Woche bildeten sich Kollateralen zur Bauchwand und zum Einstromgebiet der unteren Hohlvene aus, gleichzeitig nahm die Stauung der Intestinalvenen makroskopisch ab. Ursächlich war für diesen Befund neben einer Granulomatose der Milz (siehe

histologische Ergebnisse) eine Stauung im Portalkreislauf anzunehmen. Eine Bestätigung dieser Annahme konnte durch folgende Untersuchungen erreicht werden:

- a) Messung des Milzinnendruckes und des Portalvenendruckes bei gesunden Tieren vor und nach der Injektion von SiO_2 -Suspension.
- b) Messung des Milzinnendruckes und des Portalvenendruckes bei den Versuchstieren.

zu a)

Bei zwei unbehandelten Ratten wurde in Äthernarkose nach Laparotomie eine Kanüle der Stärke 1 in die Milz gestochen und der Milzinnendruck mit einem Stadham-Element über eine Meßbrücke in mm Hg gemessen. Die gefundenen Werte lagen bei 7,5 und 10 mm Hg. Danach wurde ein vergleichender Druck in der Pfortader auf die gleiche Weise gemessen. Auch hier lagen die gefundenen Werte bei 7,5 und 10 mm Hg. Hierauf wurde eine Dünndarmschlinge luxiert, eine Intestinalvene kanüliert und eine Menge von 2,0 ml SiO_2 -Suspension langsam injiziert. Bei kontinuierlicher Aufzeichnung der Druckwerte zeigte sich unmittelbar unter und nach der Injektion keine Veränderung des Ausgangswertes. Nach etwa 30 Sekunden kam es zu einem kontinuierlichen Druckanstieg bis

zum Endwert, der im Mittel nach 3 Minuten erreicht war (Ratte 1: 2,7 Minuten, Ratte 2: 3,3 Minuten), siehe Tabelle 10. Bei liegender, jedoch verschlossener Kanüle in der Pfortader, wurde erneut der Milzinnendruck gemessen. Er entsprach auch jetzt den bei der Pfortadermessung gefundenen Werten. Bei Injektion von 2 ml physiologischer Kochsalzlösung erfolgte kein Druckanstieg. Diese Befunde sind so zu werten, daß es durch die SiO_2 -Kristalle zu einer Verlegung einer größeren Zahl von Sinusoiden mit nachfolgender Stauung kommt. Weiter zeigen sie, daß der Druck in der Vena portae einer gleichen Gesetzmäßigkeit folgt und daß der Milzinnendruck dem der Vena portae vergleichbar ist. Somit kann der gemessene Milzinnendruck bei den behandelten Tieren als Parameter des portalen Druckanstiegs herangezogen werden.

zu b)

Bei den Versuchstieren wurde der Milzinnendruck gemessen, vergleichsweise wurde bei einigen Tieren auch der Pfortaderdruck registriert. Es zeigte sich dabei ebenfalls eine nicht tabellarisch aufgestellte Übereinstimmung. Der gemessene Milzinnendruck bei den Versuchstieren ergab in der Gruppe der behandelten Tiere in den einzelnen Versuchsstufen, im Vergleich zu den scheinoperierten Kontrolltieren einen deutlichen Druckanstieg. Schon bei den nach 21 Tagen Versuchsdauer untersuchten Tieren unter Be-

rücksichtigung der Standardabweichung mit ihren vergleichbaren Größenordnungen, ergab sich ein Druckanstieg, der nach 28 und 70 Tagen Versuchsdauer weiter anstieg (Tabellen 11, 12, 13). Ein Vergleich dieser Werte mit den histologischen Veränderungen zeigte, daß die Drücke der zunehmenden Größe, Konfluation und Bindegewebsentwicklung der Granulome etwa parallel gehen.

6. Pathologische Anatomie

a) Die Granulomzahl in Abhängigkeit der Versuchsdauer:

Nach Töten des Tieres wurden die Leber und die Milz histologisch aufgearbeitet. Von beiden wurden jeweils zwei Schnitte angefertigt und anschließend mit Hämatoxilin-eosin und nach van Gieson gefärbt. Erstens wurde dabei die Anzahl der Granulome in der Leber bei konstanter Vergrößerung in einem $1,5 \times 2,5 \mu$ großen Bezirk in Abhängigkeit von der Dosierung ausgezählt. Es wurde dabei ein Meßokular des Leitz-Mikroskopes bei einer konstanten Vergrößerung von 100 verwendet. Zweitens wurden die Granulome histologisch qualifiziert, ebenfalls in Abhängigkeit von der Dosierung und nach ihrer Gestaltsveränderung und Abhängigkeit von der Zeitdauer des Versuches.

zu a)

Bei der Auszählung der Granulome wurden jeweils drei verschiedene Leberbezirke auf ihren Granulomgehalt hin untersucht. Daraus wurde das arrhythmatische Mittelmaß errechnet. Aus den so gefundenen Werten wurde ebenfalls wieder eine Durchschnittszahl in den einzelnen Dosierungsgruppen ermittelt. Im 14-Tage-Versuch ergab sich dabei eine durchschnittliche Granulomzahl pro $3,75 \text{ mm}^2$ von $26,1 \pm 12,3$ in der Gruppe der Tiere, denen 0,5 ml Suspension eingespritzt worden war. Der Wert für die Gruppe mit 1,0 ml Suspension lag bei $60,8 \pm 4,8$, der mit 1,5 ml Suspension bei $80,8 \pm 3,5$, der mit 2,0 ml Suspension SiO_2 bei $112,1 \pm 8,3$. In dem 3-Wochen-Versuch war eine solche Qualifikation schon nicht mehr möglich, da durch Größenzunahme eine Konfluation der Granulome erfolgt war. Histologisch ergab sich daher nach 3 Wochen eine gewisse Angleichung der einzelnen Gruppen. Lediglich die Tiere mit 0,5 ml zeigten noch eine deutliche Abstufung. Aus diesem Grunde wurde keine weitere Granulomzählung vorgenommen.

Zusammenfassend kann man folgendes feststellen: Die durch die SiO_2 -Injektion erzeugten Veränderungen bewirken eine histologisch progrediente Granulomatose der Leber, ausschließlich mesenchymaler Natur ohne große histologisch sichtbare Schädigung des Parenchyms mit einer zunehmenden Bindegewebsneubildung in den Granulomen ab der 3. Woche. Nur vereinzelt waren

vorwiegend läppchenperiphere Einzelzellnekrosen, die jedoch zahlenmäßig gering waren, zu sehen. Diese Veränderungen waren im wesentlichen auf die Leber beschränkt, jedoch fanden sich auch in der Milz granulomatöse Veränderungen mit Nachweis von Silicium-Kristallen. Hierbei muß es sich um Kristalle handeln, die entweder die Leber bei der Injektion passiert haben, oder während der Injektion durch Rückfluß in die Milz dort abgelagert wurden.

b) Sitz des Granuloms in Abhängigkeit von der Versuchsdauer:

Interessant ist das Verhalten und der Sitz der Granulome über die Zeit zu beobachten. Wie schon aus der obigen histologischen Beschreibung hervorgeht, findet man im 14-Tage-Versuch die Granulome meist noch wahllos über das gesamte Parenchym verstreut. Nur vereinzelt sieht man die Granulome in der Nachbarschaft von Zentral- oder Sublobularvenen angeordnet. Später fällt dann neben der nach wie vor diffusen Verteilung über das Parenchym auch eine deutliche Nachbarschaft zu den Zentralvenen auf. Oft werden die Zentralvenen dann ebenso wie die Sublobularvenen deutlich von den Granulomen eingeschaidet, teilweise wird deren Lumen sogar in nicht unbedeutendem Umfang eingeengt. Dieser Befund erklärt weitgehend neben der Konfluation der Granulome die Zunahme des portalen Druckanstiegs.

Versuchsbedingungen	Versuchsbeginn		8 Tage n. Injekt.		14 Tage n. Injekt.	
	n	g KGW	n	g KGW	n	g KGW
Kontrolle	8	348 $\pm$ 47,8	8	353 $\pm$ 44,9	6	357 $\pm$ 44,0
0,5 SiO ₂ -Susp. i.v.port.	4	380 $\pm$ 39,8	4	374 $\pm$ 43,2	4	356 $\pm$ 28,1
1,0 SiO ₂ -Susp. i.v.port.	5	322 $\pm$ 71,5	5	318 $\pm$ 68,3	5	323 $\pm$ 68,0
1,5 SiO ₂ -Susp. i.v.port.	5	299 $\pm$ 31,1	5	291 $\pm$ 29,5	5	290 $\pm$ 33,0
2,0 SiO ₂ -Susp. i.v.port.	7	348 $\pm$ 34,2	7	323 $\pm$ 32,3	7	320 $\pm$ 34,1

Tab. 1: Verhalten des Körpergewichtes der Versuchstiere nach 8 und 14 Tagen.

Versuchsbedingungen	Versuchsbeginn		8 Tg. n. Injekt.		14 Tg. n. Injekt.		21 Tg. n. Injekt.	
	n	g KGW	n	g KGW	n	g KGW	n	g KGW
Kontrolle	7	233 $\pm$ 29	7	233 $\pm$ 19	7	255 $\pm$ 26	7	263 $\pm$ 32
0,5 SiO ₂ -Susp. i.v.port.	4	272 $\pm$ 11	4	273 $\pm$ 19	4	306 $\pm$ 20	4	329 $\pm$ 23
1,0-2,0 SiO ₂ - Susp. i.v.port.	20	242 $\pm$ 15	20	225 $\pm$ 20	20	248 $\pm$ 31	14	273 $\pm$ 23

Tab. 2: Verhalten des Körpergewichtes der Versuchstiere nach 8, 14 und 21 Tagen.

Versuchsbedingungen	Versuchsbeginn g KGW		8 Tg. n. Injekt. g KGW		14 Tg. n. Injekt. g KGW		21 Tg. n. Injekt. g KGW		28 Tg. n. Injekt. g KGW	
	n		n		n		n		n	
Kontrollen	8	193 ± 15	8	212 ± 15	8	230 ± 26	4	234 ± 21	5	252 ± 20
0,5-2,0 SiO ₂ - Susp. i.v.port	22	221 ± 18	22	220 ± 14	21	230 ± 17	18	244 ± 20	9	247 ± 19

Tab. 3: Verhalten des Körpergewichtes der Versuchstiere nach 8, 14, 21 und 28 Tagen

Versuchsbedingungen	Versuchsbeginn g KGW		14 Tg. n. Injekt. g KGW		70 Tg. n. Injekt. g KGW	
	n		n		n	
0,5-2,0 SiO ₂ -Susp. i.v.port.	18	229±13,2	18	245±7,3	7	268±27,1

Tab. 4: Verhalten des Körpergewichtes der Versuchstiere nach 14 und 70 Tagen

Tab. 5 - 8: SGPT, APH und LAP in den Versuchsstufen der 14, 21, 28 und 70 Tagen nach Injektion getöteten Tiere

Versuchsbedingungen	SGPT / mU/ml			APH / mU/ml			LAP/mU/ml		
	n	8 Tg.	n 14 Tg. p. inject.	n	8 Tg.	n 14 Tg. p. inject.	n	8 Tg.	n 14 Tg. p. inject.
Kontrolle	8	14,2	7 24,3	8	237,6	7 197,1	8	44,0	7 26,2
0,5 SiO ₂ -Susp. i.v.port.	4	15,8	4 20,7	4	217,0	4 193,0	4	26,9	4 32,6
1,0 SiO ₂ -Susp. i.v.port.	5	18,8	5 25,0	5	311,0	5 249,2	5	48,4	5 35,7
1,5 SiO ₂ -Susp. i.v.port.	4	19,8	4 24,7	4	259,0	4 194,0	4	39,3	4 32,0
2,0 SiO ₂ -Susp. i.v.port.	7	25,5	7 37,8	7	284,0	7 260,1	7	41,7	7 37,0

Tab. 5

Versuchsbedingung.	SGPT mU/ml Tage p. inject.						APH mU/ml Tage p. inject.						LAP mU/ml Tage p. inject.					
	8		14		21		8		14		21		8		14		21	
	n		n		n		n		n		n		n		n		n	
Kontrolle	8	10,1	8	15,9	7	12,2	8	357	8	224	7	202	8	33,3	8	54,3	7	47,3
0,5 SiO ₂ -Susp. i.v.port.	4	7,9	4	10,9	4	18,5	4	298	4	235	4	215	4	24,0	4	40,0	4	60,5
1,0-2,0 SiO ₂ - Susp. i.v.port.	20	8,4	20	12,4	16	17,6	20	281	20	218	16	232	20	31,3	20	48,8	16	51,8

Tab. 6

Versuchsbedingungen	SGOT mU/ml p. Injekt.				APH mU/ml p. Injekt.				LAP mU/ml p. Injekt.			
	8 Tg.		28 Tg.		8 Tg.		28 Tg.		8 Tg.		28 Tg.	
	n		n		n		n		n		n	
Kontrollen	8	18,3	5	14,1	8	277,5	5	157,0	8	65,7	5	46,2
0,5-2,0 SiO ₂ -Susp. i.v.port.	22	13,0	11	20,3	22	275,0	11	178,8	22	70,3	11	51,2

Tab. 7

Versuchsbeding.	SGPT mU/ml				APH mU/ml				LAP mU/ml			
	Tg. p. inject.		Tg. p. inject.		Tg. p. inject.		Tg. p. inject.		Tg. p, inject.		Tg. p, inject.	
	n	14	n	70	n	14	n	70	n	14	n	70
0,5 - 2,0 SiO ₂ - Susp. i.v.port.	21	20,4	7	21,6	21	321	7	291	21	20,2	7	25,1

Tab. 8

Versuchsdauer	Lebergewicht in g/100g KGW				
	K	0,5 SiO ₂ -Susp. i. v. port.	1,0	1,5	2,0
3 Wochen	3,2 $\pm$ 0,3	3,7 $\pm$ 0,08	←	4,1 $\pm$ 1,2	→
4 Wochen	3,6 $\pm$ 0,3	←	4,4 $\pm$ 0,5	→	
10 Wochen		←	5,6 $\pm$ 1,7	→	

Versuchsdauer	Milzgewicht in g/100g KGW				
	K	0,5 SiO ₂ -Susp. i. v. port.	1,0	1,5	2,0
3 Wochen	0,22 $\pm$ 0,06	0,37 $\pm$ 0,07	←	0,7 $\pm$ 0,1	→
4 Wochen	0,3 $\pm$ 0,1	←	0,7 $\pm$ 0,1	→	
10 Wochen		←	0,7 $\pm$ 0,1	→	

Tab. 9 a und 9 b: Relatives Leber- und Milzgewicht der Versuchstiere in den einzelnen Versuchsstufen

Versuchsbeding.	Milzinnendruck in mmHg		Pfortaderdruck in mmHg	
	vor	nach Injektion	vor	nach Injektion
intraportale Injektion von				
1. phys. NaCl 2,0	7,5	7,5	-	-
2. SiO ₂ Susp. 2,0	7,5	17,0	-	-
3. SiO ₂ Susp. 2,0	10,0	14,5	-	-
4. SiO ₂ Susp. 2,0	-	-	10,5	16,0

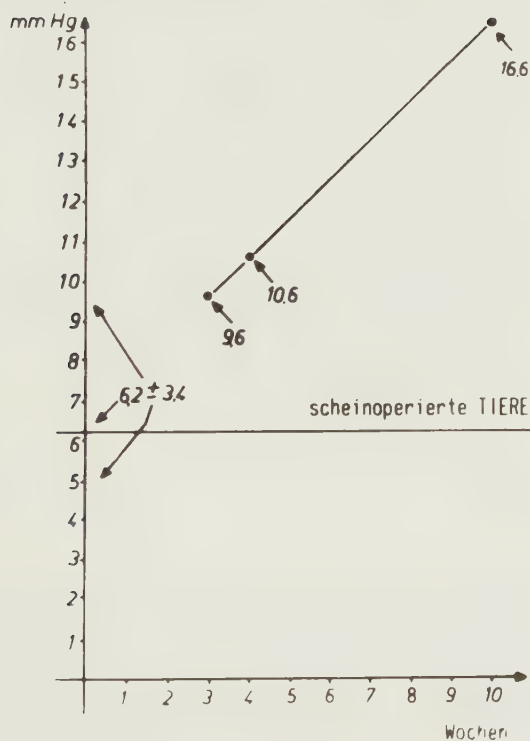
Tab. 10: Milzinnendruck und Pfortaderdruck bei gesunden Ratten vor und nach Injektion von 2,0 ml SiO₂-Susp. in eine Intestinalvene

Versuchsbedingungen	Milzdruck mmHg	
	n	
Kontrollen	6	6,3 $\pm$ 1,7
0,5 SiO ₂ -Susp. i.v.port.	4	9,6 $\pm$ 1,5
1,0-2,0 SiO ₂ -Susp. i.v.port.	12	9,7 $\pm$ 1,8

Tab. 11: Milzinnendruck der Versuchstiere 3 Wochen nach Injektion von SiO₂-Susp. i.v. port.

Versuchsbedingungen	Milzdruck mmHg	
	n	
Kontrollen	4	6,2 $\pm$ 3,4
0,5 - 2,0 SiO ₂ - Susp. i.v.port.	11	10,6 $\pm$ 4,2

Tab. 12: Milzinnendruck der Versuchstiere 4 Wochen
nach Injektion von SiO₂-Susp. i.v. port.



Tab. 13: Anstieg des Milzinnendruckes 3, 4 und 10 Wochen nach SiO₂-Susp. i.v. port.

7. Makroskopische Veränderungen:

Makroskopisch fand sich bei der Sektion der Tiere nach 14 Tagen in der Leber kein auffallender charakteristischer Befund. Nach 3 und 4 Wochen jedoch konnten weißliche, subkapsulär gelegene punktförmige und retikuläre Veränderungen beobachtet werden, die sich nach 10 Wochen, besonders nach einem halben Jahr als teilweise konfluierende Infiltrationen darstellten. Am Mesenterium waren bereits bei den nach 21 Tagen untersuchten Tieren die Intestinalvenen gestaut und leicht geschlängelt. Daneben fand sich eine Splenomegalie. Nach 4 Wochen bildeten sich Kolateralen zur Bauchwand und zum Einstromgebiet der unteren Hohlvene aus, gleichzeitig nahm die Stauung in den Intestinalvenen makroskopisch ab.

8. Mikroskopische Untersuchungen:

Ratte 360

(0,5 ml SiO_2 in die Vena portae, nach 14 Tagen)

Der Läppchenaufbau ist erhalten. Die periportalten Felder sind schmal, nicht infiltrierte. Die Gefäße weisen eine regelhafte endotheliale Auskleidung auf. Die Parenchymplatten sind den Zentralvenen regelhaft zugeordnet. Die Leber-epithelien sind gehörig gebaut. Ganz verstreut

findet sich eine hyaline Einzelzellnekrose. Die Sternzellen erscheinen im allgemeinen nicht geschwollen oder vermehrt. Man sieht aber vielfach kleinere und größere Knötchen, die neben geschwollenen Sternzellen auch aus einigen wenigen gelapptkernigen Leukozyten und aus großen, makrophagenähnlichen Elementen bestehen. Diese Knötchen sind recht zahlreich vorhanden, sie liegen diffus verteilt ohne besondere Bevorzugung einer bestimmten Läppchenregion. Die Parenchymplatten erscheinen im Bereich dieser Knötchen auseinandergedrängt. Eine Faservermehrung besteht auch im Bereich der Herde nicht.

Ratte 373

(0,5 ml SiO_2 in die Vena portae, nach 14 Tagen)

Läppchenaufbau erhalten. Periportalfelder schmal, nicht zellig infiltriert und scharf begrenzt. Diffus im Parenchym verstreut und ohne besondere Bevorzugung einer bestimmten Läppchenlokalisation, zahllose kleine und kleinste Granulome. Sie bauen sich teilweise aus Zellen auf, die epitheloidähnlich erscheinen, teils enthalten sie sogenannte Sternzellen, überdies kommen auch gelapptkernige Leukozyten darin vor, die hin und wieder zerfallen. Innerhalb der Granulome, aber auch frei in den Sinusoiden kleine

doppelbrechende Partikel. Die Granulome liegen innerhalb der Sinusoide, wobei Leberzellen verdrängt werden, aber offenbar auch zugrunde gegangen sind. Diffus verstreut und durchaus nicht immer im Zusammenhang mit Granulomen einige wenige spärliche Leberzellnekrosen. Kernmuster gleichförmig, Sternzellen diffus etwas angeschwollen, nicht vermehrt. In der Milz nur sehr spärlich doppelbrechende Partikel. Einige kleine Granulome, die teils in der roten Pulpa liegen, gelegentlich aber auch das Zentrum der Follikel einnehmen. Diese Granulome scheinen im wesentlichen aus Makrophagen aufgebaut. Auch hier kommen einzelne gelapptkernige Leukozyten vor.

Ratte 365

(1,0 ml SiO_2 in die Vena portae, nach 14 Tagen)

Im Grunde ein gleichartiges Bild, die Knötchen stehen aber deutlich dichter und treten bevorzugt läppchenperipher und intermediär auf. Der Bereich um die Zentralvenen ist meist frei von Knötchen.

Ratte 377

(1,0 ml SiO_2 in die Vena portae, nach 14 Tagen)

In der Leber besteht praktisch das gleiche Bild wie in den vorbeschriebenen Fällen, allerdings sind Granulome sehr viel zahlreicher, liegen aber weiterhin ohne bestimmte Lokalisation. Nur gelegentlich kommen sie als subintimale Polster in Sublobularvenen vor.

In der Milz liegen die Granulome sehr viel dichter als in der Leber, besonders innerhalb der Follikel. Häufig sind um die Granulome innerhalb der roten Pulpa wechselnd breite Lymphozytensäume entwickelt.

Ratte 381

(1,5 ml SiO_2 in die Vena portae, nach 14 Tagen)

Im Prinzip ein identisches Bild, jedoch stärkere Granulombildung jetzt auch in den periportal Feldern mit deutlich periportal Infiltraten, so daß die Dreiecke ausgeweitet erscheinen. Gleichzeitig Granulome subendothelial in den Sublobularvenen, noch vergleichsweise diskret entwickelt und auch in unmittelbarer Nachbarschaft der Zentralvenen, stellenweise sich in die Lichtung vorwölbend. Spärliche Einzelzellnekrosen und einige wenige reparative Kernteilungsfiguren in den Leberzellen.

Ratte 382

(2,0 ml SiO_2 in die Vena portae, nach 14 Tagen)

Sehr dichtstehende und größere Granulome, vielfach aus epitheloiden Zellen aufgebaut, dazwischen aber immer wieder auch Leukozyten. Die Granulome kommen jetzt vielfach sowohl innerhalb der periportal en Felder wie um Sublobularvenen vor. Auch Zentralvenen sind gelegentlich befallen und eingeengt.

Innerhalb der periportal en Felder sind die Granulome vielfach in der Nachbarschaft der Portalvenenäste angeordnet. Manche Sublobularvenen werden allseits mantelförmig von granulomartigen Infiltraten umschieden. Die Granulome haben Leberparenchymplatten vielfach abgedrängt, es müssen aber auch Epithelien ausgefallen sein. Überdies sieht man diffus verstreut und ohne Zusammenhang mit den Granulomen gelegentlich typische hyaline Nekrosen. Die Sternzellen sind diffus mäßig geschwollen und scheinen auch etwas vermehrt. Innerhalb der Sinusoide finden sich vereinzelt Megakaryozyten.

Die Milz ist von Granulomen dicht durchsetzt, die gewöhnlich konfluiert sind. Dabei sind die Follikelmäntel um die Reaktionszentren zu schmalen Säumen ausgezogen. Doppelbrechende Substanzen kommen intrazellulär sowohl in den Granulomen wie aber auch frei vor. Etliche Megakaryozyten. Um die Granulome gewöhnlich ein schmaler Lymphozytensaum.

Ratte 201

(0,5 ml SiO_2 in die Vena portae, nach 3 Wochen)

Die Periportalfelder sind relativ schmal, keine wesentliche Infiltration, Gallengänge unauffällig. Die Leberarchitektur ist erhalten. Diffus erkennt man wiederum Granulome, die sehr häufig auftreten. Einige sind nahe der Zentralvene gelegen, zeigen dort Schädigungen der angrenzenden Leberepithelien. Auch ohne Granulome sieht man im Bereich der Zentralvenen untergehende Leberzellen, die von Rundzellen und Sternzellen umgeben werden. Der Aufbau der Granulome ist wiederum, wie schon beschrieben, vorwiegend aus Rundzellen und Sternzellen bestehend, relativ wenig Epitheloidzellen. Das gesamte Sternzellensystem ist gering aktiviert.

Ratte 209

(1,0 ml SiO_2 in die Vena portae, nach 3 Wochen)

Die Zahl der Granulome ist wesentlich häufiger im Vergleich zu dem Vorpräparat. Die Größe ist erheblich unterschiedlich. Mehr Granulome konfluieren zu einem größeren. Die Rundzellen sind jetzt weniger anzutreffen. Man findet jetzt häufiger Epitheloidzellen, aber auch reichlich Sternzellen um die untergehenden Leberzellen. Im Bereich der Zentralvenen wiederum deutliche Schäden und Rundzellansammlungen. Die Leberzellen gehen vorwiegend lytisch, aber auch eosinophil nekrotisch zugrunde. Die Periportal-

felder sind im wesentlichen unauffällig.
Das Sternzellsystem ist nur geringgradig
aktiviert.

Ratte 243

(0,5 ml SiO₂ in die Vena portae, nach 4 Wochen)

Die Periportalfelder sind jetzt geringgradig
ödematös verbreitert. Die Gallengänge sind im
Epithelaufbau unauffällig, doch finden sich
Rundzellinfiltrate um die Gallengänge und auch
im gesamten Periportalfeld. Leberzellen gehen
in der Nähe der Periportalfelder eosinophil ne-
krotisch zugrunde. Es ist wieder eine Vielzahl
von Granulomen vorhanden, sie sind locker struk-
turiert und bestehen aus Epitheloidzellen, Stern-
zellen und vereinzelt Rundzellen, die sich wieder
um untergehende Leberzellen gruppieren. Die zen-
tralnahen Anteile zeigen wiederum geringgradige
Schädigungen dort, wo sich ein Granulom direkt
in der Nähe der Zentralvene etabliert, findet
man natürlich entsprechende ausgedehnte Leber-
zellschäden. Die mesenchymale Reaktion vonseiten
des Sternzellsystems ist außer in den beschriebenen
Granulomen nicht sehr ausgeprägt. Sie sind ledig-
lich diffus geschwollen.

Ratte 91

(2,0 ml SiO_2 in die Vena portae, nach 4 Wochen)

Wiederum sind die Periportalfelder leicht infiltriert, es finden sich eine Vielzahl von Granulomen älteren und jüngeren Ursprungs. Einige konfluieren wiederum zu größeren. Es bestehen, wie schon öfters beschrieben, aus Epitheloidzellen Rundzellen und Sternzellen. Man erkennt in ihnen noch die untergehenden Leberzellen. Hier ist das Sternzellsystem deutlicher aktiviert. Die Sternzellen sind diffus geschwollen, die Zentralvene wird jetzt noch von den Granulomen ausgespart, so daß unabhängig von den Granulomen nicht sicher zu den Schäden Stellung genommen werden kann. Dort, wo sich die Granulome befinden, kommt es zu ausgedehnten Zelluntergängen mit einer Ansammlung von Rundzellen und Sternzellen.

Ratte 76

(1,5 ml SiO_2 in die Vena portae, nach 10 Wochen)

Granulome deutlich faserdichter als zuvor, überdies in der Regel auch kleiner, oft aber konfluert, besonders in den periportal Feldern und jetzt auch deutlich im Bereich der Zentral- und Sublobularvenen. Sowohl die Pfortaderäste wie auch die Zentralvenen erscheinen gelegentlich eingeengt. Nach wie vor kommen einige hyaline Einzelzellnkrosen diffus im Leberparenchym

verstreut vor, auch sind die Sternzellen diffus etwas geschwollen. Gelegentlich erscheinen sie zu kleinen Knötchen gehäuft. Im Vergleich zu dem 4 Wochen dauernden Versuch hat die Faservermehrung zugenommen. Die Granulome sind etwas schärfer begrenzt und deutlicher bindegewebig durchsetzt. Nach wie vor sind immer wieder aber auch periportale Felder und Zentralvenen zu finden, die völlig frei von Granulomen oder Infiltraten erscheinen.

In der Milz finden sich größere und vielfach große konfluierende Granulome, die das Gewebe unregelmäßig durchsetzen, dazwischen sind die Sinusoide der roten Pulpa oft kräftig erweitert und strotzend mit Erythrozyten gefüllt.

Sechs-Monate-Versuch:

Die Granulome liegen nach wie vor diffus verteilt, finden sich also sowohl in den periportal-feldern wie in allen Läppchenabschnitten. Auffällig ist jedoch, daß vielfach Granulome in unmittelbarer Nachbarschaft der Zentralvenen angeordnet sind. Dabei werden die Zentralvenen nicht selten von Granulomen eingeschleitet. Im Unterschied zu dem früheren Befund sind die einzelnen Granulome schärfer begrenzt.

Leukozyten fehlen weitestgehend. Die Herde sind von feinen Kollagenfaserzügen unregelmäßig durchsetzt und oft auch zirkulär umgeben.

Infolge der Faservermehrung ist die Milz wiederum mit viel ausgedehnteren Granulomen unregelmäßig von zahllosen wechselnd breiten Kollagenfasern durchsetzt. Gelegentlich sieht man bereits eine narbige Schrumpfung, wobei die Zellen zugrunde gehen. Der eigentliche Organbau ist ebenfalls infolge der Granulombildung und Faservermehrung in der Milz bereits aufgehoben.

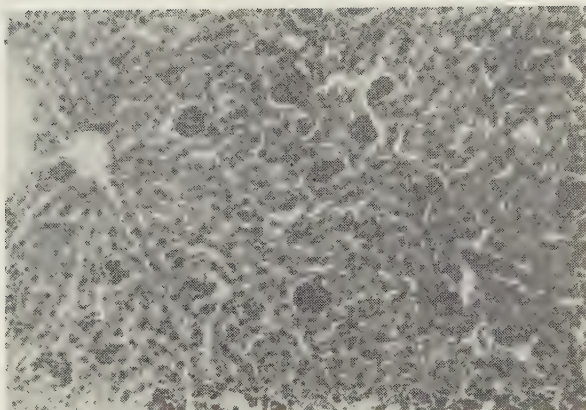


Abb. 1

Rattenleber - HE 100x
Granulomatöse Hepatitis 14 Tage nach Injektion von
2,0 ml SiO_2 -Susp. i.v. port.

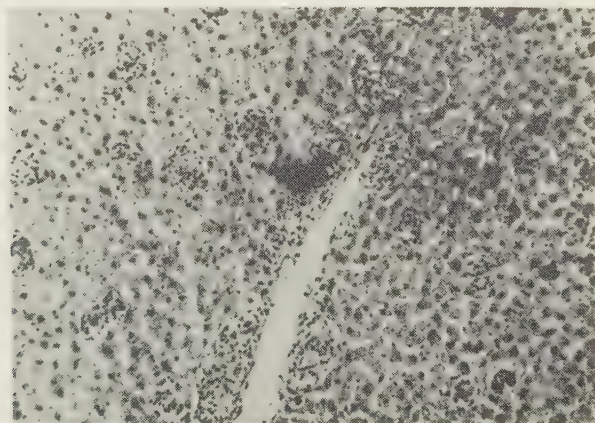


Abb. 2

Rattenleber - HE 100x
Granulomatöse Hepatitis 3 Wochen nach Injektion von
2,0 ml SiO_2 -Susp. i.v. port.

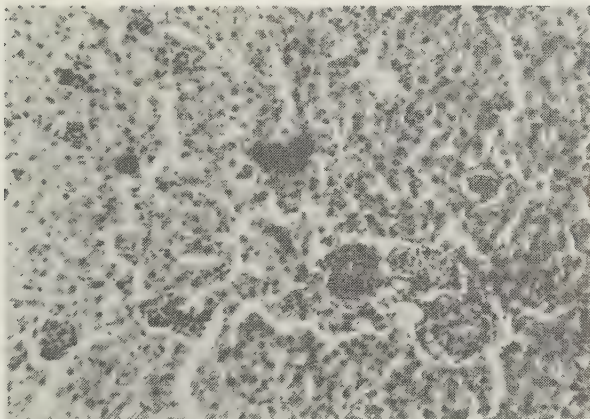


Abb. 3

Rattenleber - HE 100x
Granulomatöse Hepatitis 4 Wochen nach 1,0 ml SiO_2 -Susp.
i.v. port.

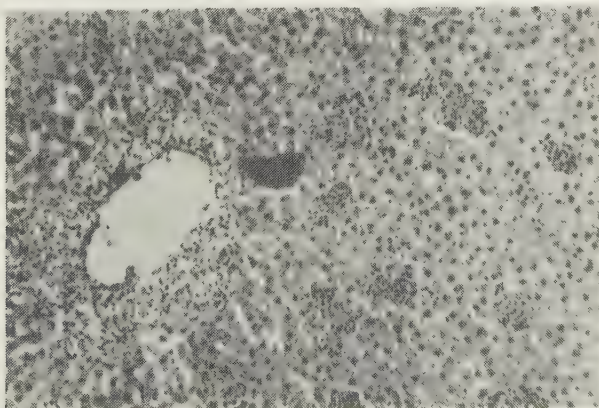


Abb. 4

Rattenleber - HE 100x
Granulomatöse Hepatitis 10 Wochen nach 1,5 ml SiO_2 -Susp.
i.v. port.

III. Diskussion

Über die Siliciumwirkung an der Leber ist bisher folgendes bekannt:

EGER (12) und andere verwendeten zur Erzeugung einer Leberzirrhose bei der Ratte wiederholte Gaben von Siliciumdioxyd in den Portalkreislauf. Sie benutzten dazu jedoch Siliciumdioxyd ohne definierte Teilchengröße und sahen dabei neben einer unterschiedlichen Granulomentwicklung auch Alterationen des Leberparenchyms. AMMON (2) beobachtete bei der Gabe von kolloidalem Silicium (150 bis 180 Å) eine toxische Reaktion mit Gruppenzellnekrosen in der Leber und einem Transaminasenanstieg.

SVARDAS (29) sah bei seinen Untersuchungen durch wiederholte Injektionen von 30 bis 40 μ -großen Siliciumdioxyd-Partikeln in eine Mesenterialvene des Kaninchens eine ausgeprägte Fremdkörperreaktion. Das in der vorliegenden Arbeit verwendete Siliciumdioxyd lag also größenordnungsmäßig mit einer hauptsächlichen Teilchengröße von 5 und 10 μ zwischen den von SVARDAS und AMMON mitgeteilten Siliciumdioxyd-Formen.

In den diesbezüglichen Untersuchungen ging es im wesentlichen darum, eine der Sarkoidose beim Menschen vergleichbare Granulomatose der Leber bei der Ratte zu erzeugen, ohne daß eine wesentliche Parenchymalteration durch die verwendete Substanz bewirkt werden sollte. In die erhobenen Befunde sollten somit nur die Folgen der Granulomatose

eingehen. Schwere strukturelle Umbauvorgänge, wie sie SVARDAS sah, sollten ebenfalls vermieden werden, da sie bei den granulomatösen Veränderungen der Leber bei der Sarkoidose des Menschen äußerst selten sind. Diesen Forderungen scheint das hier mit dem Versuchsansatz geschilderte Modell zu genügen. Wie aufgrund klinischer Erfahrungen bekannt ist, finden sich bei der granulomatösen Mitbeteiligung der Leber bei der Sarkoidose laborchemisch inkonstante und diskrete Veränderungen, die darüber hinaus keineswegs obligat zu beobachten sind. Ein starker granulomatöser Befall der Leber soll dagegen mit einer leichten Transaminasenaktivität einhergehen. Außerdem wird gelegentlich über eine Cholestase (alkalische Phosphatase, LAP) berichtet (10, 26, 32). Daraus ergibt sich die Frage, ob durch Granulome diese Veränderungen hervorgerufen werden können. Die hier erhobenen experimentellen Befunde zeigen, daß ein starker granulomatöser Befall der Leber zu nur leichtem Transaminaseanstieg führen kann, während bei geringem Befall keine Erhöhungen zu beobachten sind.

Aus den histologischen Untersuchungen geht hervor, daß diese Parenchymalterationen zu Beginn relativ gering und im wesentlichen durch die sich ausbildenden Granulome bedingt sind, die Parenchymschädigung also nur sekundärer Natur ist. Daneben lassen sich aber auch meist läppchenzentrale, vom Sitz der Granulome unabhängige

Einzelzellnekrosen nachweisen. Als Ursache hierfür kommen in erster Linie wahrscheinlich die sich entwickelnden veränderten Druckverhältnisse in Frage (portale Hypertension). Die experimentelle Granulomatose in der Rattenleber ist bei der gewählten Dosierung des Siliciumdioxids so stark, daß sie in ihrem Ausmaß der zweiten Form der Sarkoidgranulomatose der Leber beim Menschen entspricht. Aufgrund der geringen Parenchymalteration im vorliegenden Tierversuch ist ein Parenchymikterus unwahrscheinlich. Da zu keinem Zeitpunkt darüber hinaus Erhöhungen der alkalischen Phosphatase und LAP gefunden wurden, ist eine intrahepatische Cholestase auszuschließen. Die bei den cholestatischen Verlaufsformen beim Menschen diskutierten multiplen intrahepatischen Kompressionen kleiner Gallengänge konnten auch bei den späteren ausgeprägten histologischen Veränderungen nicht gefunden werden. Für eine generelle Bedeutung des intrahepatischen Galle drainierenden Systems ergibt sich aus der Versuchsanordnung kein Anhaltspunkt. Für die cholestatischen Verlaufsformen beim Menschen ist die Kompression großer Gallengänge im Leberhilusbereich durch granulomatöse Lymphknoten daher eher wahrscheinlich. Dies kann allerdings nur der Fall sein, wenn die Lymphknoten mit den Gallenwegen verschwielt sind. Aufgrund dieser Befunde sind daher bei der Sarkoidose des Menschen mit Ikterus zufällige zusätzliche Erkrankungen wahrscheinlich. So dürfte der Parenchymikterus bei den einfachen Verlaufsformen durch eine Virushepatitis oder toxische

Einflüsse bedingt sein, während man beim Typ des Verschlukterus am ehesten an Gallensteine oder Hiluslymphome denken könnte.

Mit dem vorliegenden Modell konnte bestätigt werden, daß eine portale Hypertension Folge einer granulomatösen Durchsetzung der Leber sein kann, was auch von SVARDAS am Kaninchen mit größeren Siliciumdioxid-Kristallen, von EGER mit undefinierter Teilchengröße an der Ratte und von BLACKMORE (7) durch Siliciumdioxid-Injektion in den Portalkreislauf des Hundes gezeigt werden konnte. Der Vergleich mit der histologischen Veränderung zeigt weiter, daß der Grad der Druckerhöhung mit dem Ausmaß der Granulomatose parallel geht. Das histologische Bild zeigt zu Anfang einen rein praesinusoidalen Block bei reichlicher Granulomentwicklung im Leberparenchym. Im Laufe der Zeit tritt jedoch bei massiver Granulomatose eine Änderung der Lokalisation ein. Zu diesem Zeitpunkt finden sich ausgedehnte Granulome im Bereich der Zentralvenen und in einzelnen Sublobularvenen. Reine postsinusoidale Blockbildungen liegen jedoch niemals vor, auch ist kein Ascites zu beobachten, wie man es beim postsinusoidalen Block erwarten sollte.

Die in den zeitlich länger dauernden Versuchen gefundene deutliche Druckerhöhung im Portalkreislauf resultiert also aus einem kombinierten prae- und postsinusoidalen Block. In der Initialphase vorgenommene Splenoportographien (17)



Abb. 5

Splenoportographie (Normalbefund)



Abb. 6

Splenoportographie 8 Tage nach Injektion von
2,0 ml SiO₂-Suspension

Diese Abbildungen wurden freundlicherweise von Herrn
H. Binder, Medizinische Univ.-Klinik Würzburg (Direktor:
Prof. Dr. H. A. Kühn) zur Verfügung gestellt.

zeigen, daß bei den behandelten Tieren im Vergleich zu den unbehandelten Tieren eine deutliche Verminderung in der Arborisierung der Gefäße vorlag. Die zur Beurteilung der portalen Hypertension gewählten intrasplenalen Drücke sind sowohl im Normbereich ($6,2 \pm 3,4$ mm Hg) als auch im pathologischen Bereich mit den unter anderen Versuchsbedingungen von MAPPES und WEINREICH (19) direkt gemessenen Druckwerten (normal 60 ± 35 cm H₂O) vergleichbar und damit als Parameter geeignet. Darüber hinaus zeigen eigene vergleichende Druckmessungen in der Pfortader und der Milz identische Werte. Die Tatsache, daß bei allen behandelten Tieren eine deutliche Zunahme des Milzgewichtes zu verzeichnen war, macht wahrscheinlich, daß die beim Menschen oft zu beobachtende Splenomegalie zumindest teilweise Ausdruck einer portalen Hypertension sein kann. Bei den Ratten ist jedoch auch die granulomatöse Entwicklung in der Milz selbst in Rechnung zu stellen.

Die Frage, ob durch eine Granulomatose der Leber auch eine chronische Hepatitis und eine Zirrhose entstehen kann, ist nach dem vorliegenden Modell nicht zu beantworten. Histologisch sieht man zwar eine in der Beobachtungszeit progrediente Granulomatose mit einem Wechsel im histologischen Bild von zahllosen kleinen und kleinsten Granulomen über eine Konfluation der Herde zu in der Nähe der Zentral- und Sublobularvenen angeordneten Granulomen, eine von ihr abhängige Mesenchymproliferation, über die eine Entwicklung zur

Zirrhose denkbar wäre, kommt jedoch nicht vor. Es wäre sogar denkbar, daß durch Abdrainage des frei werdenden Siliciums die Leber schließlich granulomfrei werden könnte. Ähnlichkeiten im Tiermodell zu der Sarkoidose bestehen insofern, als beide eine Granulomentwicklung im Parenchym erkennen lassen. Eine deutliche Abweichung sieht man dagegen zum morphologischen Verlauf der Sarkoidose. Diese kann einerseits bis auf einige fibröse Restzustände völlig abheilen, oder aber progredient voranschreiten. Dagegen finden sich die Granulome zu Anfang des Versuches im Parenchym in kleiner und kleinster Ausprägung, danach tritt eine deutliche Herdkonfluation auf, schließlich sieht man die Granulome um die Zentral und Sublobularvenen, die sie teilweise einschneiden und ihr Lumen dadurch manchmal völlig verlegen. In den Sinusoiden dagegen nimmt die Anzahl der Granulome ab.

Nekrosen, die man teils im Granulom beobachten kann, sind wohl am ehesten durch Aussonderung aus dem Parenchymverband zu erklären. Bei den disseminierten, von den Granulomen unabhängigen Einzelzellnekrosen ist eine toxische Komponente nicht auszuschließen, auch sind die veränderten Kreislaufverhältnisse zu berücksichtigen. Die toxische Komponente ist jedoch zu geringfügig, um einen schweren Parenchymschaden auszulösen. Die im 10-Wochen-Versuch leicht erhöht gefundenen Transaminasen müssen somit als Folge der beiden vorbeschriebenen Mechanismen angesehen werden.

Da die LAP zu keinem Zeitpunkt erhöht gefunden wurde, ist eine Behinderung des Galle drainierenden Systems auszuschließen.

Das hier vorgelegte Tiermodell gestattet also zu einigen der zu Anfang aufgeworfenen Fragen Stellung zu nehmen.

Die klinische Ähnlichkeit mit der Granulomatose des Menschen bei Sarkoidose war gegeben, histologisch fanden sich dagegen, wie zu erwarten, spezifische Siliciumoxyd-Granulome mit nur angedeuteter morphologischer Ähnlichkeit. Bei der gewählten Versuchsanordnung konnten durch die erzeugten Granulome ebenso wie bei den klinischen Beobachtungen keine relevanten Parenchymschädigungen ermittelt werden. Die aus der Literatur bekannten ikterischen Verlaufsformen der Granulomatose der Leber bei Sarkoidose müssen somit, abgesehen von einigen wenigen Einzelfällen, deren Ätiologie nicht zu erklären ist, als zufälliges Zusammentreffen mit anderen Lebererkrankungen angesehen werden. Andererseits konnte durch dieses Modell bestätigt werden, daß eine ausgeprägte Granulomatose der Leber Ursache für eine portale Hypertension sein kann. Ihr Ausmaß steht dabei in direktem Zusammenhang mit der Schwere der Erkrankung. Somit bedürfen besonders die Komplikationen der portalen Hypertension (Oesophagusvarizen) der klinischen Beobachtung.

Weitere Untersuchungen an diesem Modell haben gezeigt (18), daß Umsatzstörungen in der Blutgerinnung bei portaler Hypertension der Ratte durch SiO_2 identisch mit den beim Menschen zu beob-

achtenden Veränderungen sind. LIEHR (16) konnte mit Hilfe der Einbaurate radioaktiv markierter Aminosäuren zeigen, daß bei der durch Siliciumoxyd-Gabe vorwiegend ausgelösten mesenchymalen Reaktionen ein gesteigerter Einbau dieser Aminosäuren in das Leberprotein in vitro wesentlich geringer ist, als bei vorwiegend parenchymatösen Lebererkrankungen, wobei dann eine erhöhte Einbaurate als pathologisch anabole Reaktion und Ausdruck einer Leberzellschädigung zu interpretieren ist (25).

Neben den sich aus der Klinik der granulomatösen Hepatitis ergebenden Fragestellungen ist dieses Modell weiterhin geeignet als Grundlage zur weiteren Erforschung der portalen Hypertension zu dienen, da bisher noch kein Modell eines intrahepatischen Pfortaderblockes verfügbar ist, mit dem über einen längeren Zeitraum eine definierte Pfortaderhypertension hervorgerufen werden kann. Studien dieser Art haben eine genaue Kenntnis über die klinischen und pathomorphologischen Veränderungen zur Voraussetzung. Diese Grundlagen zu erarbeiten, war eine weitere diese Arbeit beinhaltende Fragestellung.

IV. Zusammenfassung

In den vorliegenden Untersuchungen wird ein tierexperimentelles Modell beschrieben, das erlaubt, pathogenetische Zusammenhänge der Granulomatose der Leber bei Morbus Boeck zu erklären. Männlichen Albinoratten wurden 5 bis 10 μ -große Siliciumoxyd-Partikel in den Pfortaderkreislauf injiziert. Zu Beginn des Versuches kam es dabei zu einer nur mäßigen Granulomatose ohne wesentliche Parenchymalterationen. Diese Form ist den üblichen Verlaufsformen der Lebersarkoidose vergleichbar. Im späteren Verlauf entwickelte sich dann eine progrediente Granulomatose mit massivem Befall der Sinusoide innerhalb der Läppchen, sowie der Zentral- und Sublobularvenen. Daneben traten bei dieser Form sekundäre Leberzelluntergänge auf. Diese Veränderungen sind den schweren granulomatösen Verlaufsformen in der Leber bei Sarkoidose vergleichbar. Weiterhin konnte gezeigt werden, daß die Granulomatose der Leber eine portale Hypertension bewirken kann, die proportional dem Schweregrad der Erkrankung ist. Aufgrund der geringen Parenchymalteration durch die Granulomatose ist ein Parenchymikterus unwahrscheinlich zu machen, cholestatische Verlaufsformen wurden im Tierexperiment durch die Granulomatose nie beobachtet. Ein Ikterus vom Verschlußtyp ist daher am ehesten durch Leberhiluslymphome oder auch andere von der Granulomatose unabhängigen Mechanismen zu erklären.

Literatur

1. AMMON, R.:
Lebercirrhose durch kolloidale Kieselsäure mit
Leistungsprüfung des Organes.
In: Beiträge zur Silikoseforschung, Grundfragen
aus der Silikoseforschung. II. Band, 1956, S. 405
2. AMMON, R.; G. WERTH und G. STARK:
Ist die Leberzelle für Quarzteilchen permeabel?
Z. Gastroenterologie 7, 289 (1969)
3. AMMON, R. und G. MOHN:
Der SiO₂-Gehalt in Organen des Kaninchens vor
und nach intravenösen Verabreichungen kolloidaler
Kieselsäure.
In: Beiträge zur Silikoseforschung, Grundfragen
aus der Silikoseforschung. III. Band, 1958, S. 355
4. BAIRD, M. H., A. BOGOCH, J. B. FENWICK:
Liver biopsy in Sarcoidosis.
Cand Med. Amer. J. 632, 562 (1950)
5. BARRIE, H. J. und A. BOGOCH:
The natural history of the sarcoid granuloma.
Amer. J. Path. 29, 451 (1953)
6. BIANCHI, L.:
Punktat-Morphologie und Differentialdiagnose der
Hepatitis.
Bern und Stuttgart: Verlag Hans Huber, 1967
7. BLAKEMORE, A. H.:
Portocaval anastomosis: A Report on 14 Cases.
Bull. New York Acad. Med. s. 2, 22, 254 (May) (1946)
8. v. BUCHEN, F. S. P.:
On morbid conditions of liver and diagnosis of
disease of Besnier-Boeck-Schaumann.
Acta med. scand. 124, 168 (1946)
9. CHEITLIN, M. D., B. H. SULLIVAN, J. E. MEYERS,
F. F. HERCH:
Portal hypertension in hepatic sarcoidosis.
Gastroenterology 38, 60 (1960)

10. CHLUM-SKY, J.:
Hepatitis granulomatosa mit intrahepataler
Cholestase.
Gastroenterologia 102, 163 (1964)
11. DUNLAP, R. W., G. A. HALLENBECK:
Portal hypertension associated with sarcoidosis.
Staff. Med. Mayo Clin. 27, 266 (1952)
12. EGER, W. und S. DaCANALIS:
Über Organ-, insbesondere Leberveränderungen nach
einmaliger Quarz-, Asbest- oder Talkuminjektion
in den portalen Kreislauf der Ratte.
In: Beiträge zur Silikoseforschung, Grundfragen
aus der Silikoseforschung. 81, 11 (1964)
13. GARDNER, L. U., D. CUMMINGS:
The reaction of fine and medium size Quarz and
Aluminium oxide particles.
Amer. J. Path. 2, 13 (1933)
14. LIEHR, H.:
Extrapulmonale Sarkoidose.
Med. Klin. 66, 418 (1971)
15. LIEHR, H.:
Das laparoskopische Bild der Sarkoidose.
2. Kongreß für Gastroenterologische Endoskopie
in Hombourg/Saar, 1969
16. LIEHR, H., M. GRÜN, B. LEINWEBER, E. RICHTER
und H. A. KÜHN:
Einfluß einer Mesenchymaktivierung auf die Protein-
synthese der Leber.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., 76, 1138 (1970)
17. LIEHR, H., H. BINDER und A. PÖSCHMANN:
Unveröffentlichte Ergebnisse
18. LIEHR, H., M. H. HÖRDER, M. GRÜN und K. MERSCH-BAUMERT:
Umsatzstörungen im Gerinnungssystem bei experimenteller
Hypertension der Ratte.
Acta hepato-splen (Stuttg.) 19, (1972), im Druck
19. MAPPES, G., K. THIELE, J. WEINREICH:
Morphologische und funktionelle Befunde bei Ratten
mit portaler Hypertension.
Acta hepato-splen (Stuttg.) 11, 129 (1964)
20. MINO, R. A., A. I. MURPHY, R. G. LIVINGSTON:
Sarcoidosis producing portal hypertension.
Ann. Surg. 130, 951 (1949)

21. MISTILIS, S. P., J. G. GREEN, L. SCHIFF:
Hepatic sarcoidosis with portal hypertension.
Amer. J. Med. 36, 470 (1964)
22. NELSON, R., S. SCHLAGE:
Progressive hepatic decompensation with terminal
hepatic coma in Sarcoidosis.
Amer. J. dig. Dis. II, 6, 495 (1966)
23. POPPER, H. und F. SCHLAFFNER:
Herdförmige Erkrankungen der Leber.
In: Die Leber.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1961
24. PRIBILLA, W.:
Leberbiopsie und Laparoskopie.
MOHR, H. J.:
Pathologie der Sarkoidose.
WURM, K., REINDELL, H. und E. DOLL:
Klinik und Ätiologie der Sarkoidose.
In: Sarkoidose.
Stuttgart: F. K. Schattauer, 1965
25. RICHTER, E.:
Syntheseleistungen normalen und pathologisch ver-
änderten Lebergewebes in vitro.
Habilitationsschrift, Med. Fakultät Gießen, 1969
26. ROSS, Ph. H., WEINBERG, B. J.:
Chronic regurgitation jaundice as the presenting
sign of sarcoidosis.
Arch. int. Med. 87, 269 (1951)
27. SCHMIDT-MATTHIESEN, H.:
Siliziumdioxid und die reaktive Entstehung von
Bindegewebe.
Virchows Archiv 327, 419 (1955)
28. SHAY, H., E. BERK, M. SONES, E. AEGERTER,
J. K. WESTON, A. B. ADAMS:
The liver in sarcoidosis.
Gastroenterology 19, 441 (1951)
29. SVARDAS, F., K. BECKER, J. LINDNER:
Experimenteller Hypertonus bei chronischem intra-
hepatischem Gefäßverschuß.
Z. ges. exp. Med. 145, 202 (1968)
30. THALER, H.:
Leberbiopsie.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag

31. VOLWILER, H., J. H. GRINDLAY and L. BOLLMAN:
The relation of portal vein pressure to the
formation of ascites. An experimental study.
Gastroenterology 14, 40 (1950)
32. WAGONER, G., D. FREIMAN, L. SCHIFF:
An unusual case of jaundice in a patient
with sarcoidosis.
Gastroenterology 25, 574 (1953)

Herrn Priv. Doz. Dr. H. Liehr möchte ich meinen besonderen Dank für die Bereitstellung des Themas, der Hilfe bei der Labortätigkeit sowie der kritischen Durchsicht meiner Arbeit aussprechen.

Ferner danke ich Herrn Prof. Dr. H. A. Kühn für die freundliche Unterstützung, Herrn Dr. M. Grün und dem Labor der Medizinischen Univ.-Klinik Gießen für die Mitarbeit. Herrn Priv. Doz. Dr. H. Klinge, Pathologisches Institut Würzburg, sei hiermit ebenfalls mein Dank für die Beratung bei der histologischen Auswertung und den wertvollen Anregungen ausgesprochen.

L e b e n s l a u f

Am 13.1.1941 wurde ich als Sohn des Arbeiters Gustav Hohl und seiner Ehefrau Luise, geb. Naumann, in Nieder-Ofleiden geboren. In meiner Heimatgemeinde besuchte ich die Volksschule vom Herbst 1947 bis Ostern 1953, anschließend die Mittelschule für 2 Jahre in Homberg, dann wechselte ich zum Realgymnasium in Grünberg über, das ich am 5.3.1963 mit dem Reifezeugnis des mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweiges verließ.

Mit dem Sommersemester 1963 begann ich mit dem Medizinstudium an der Johann Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt/M. Nach der ärztlichen Vorprüfung kam ich im Wintersemester 1965/66 an die Justus-Liebig-Universität Gießen und schloß mein Studium mit dem medizinischen Staatsexamen am 31.1.1969 ab.

Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich anschließend in den Gießener Universitätskliniken.

Vom Mai 1970 bis Dezember des gleichen Jahres arbeitete ich als wissenschaftliche Hilfskraft am Pathologischen Institut der Maximilian-Universität Würzburg. Seit dem 1.1.1971 bis ich als Assistenzarzt am Kreiskrankenhaus Bad Hersfeld angestellt.

